

者の個人情報保護およびヒトゲノムに関する倫理規定を配慮した上での、ウイルス遺伝子・宿主遺伝子情報の共有をはかることを可能にするほか、B型肝炎や肝がんにも応用可能な画面への再構築を企画している。

D. 考察

ウイルス肝炎診療に関わらず、肝疾患診療においては、ハイリスク患者を絞り込み、効率良い診療を行うことが求められている。このためには、1) 検診による肝炎ウイルス感染者の把握、

2) 肝炎ウイルス感染者の適切なフォローアップ、3) 専門医による経過観察・治療などの診療方針の決定、

4) 専門医療機関での診療

といった、各段階での適切な診療が必要となる。過去に行われた肝炎ウイルス検診は一定の成果をあげ、肝炎ウイルス感染者の実態は把握されてきた。しかし、感染者が適切に診療されているか、あるいは定期的な経過観察がなされているかなどの実態に関しては明らかにされていない。このためには、肝炎ウイルス感染者を把握し、医療機関での捕捉・追跡が可能とすることが不可欠であり個人情報に配慮するかたちでの、システム構築を図ることが急務である。これまで、山梨県では、「市町村保健指導推進モデル事業」により、肝炎ウイルス感染者に対する保健指導や医療機関への受診勧奨を行い一定の成果をあげてきた。しかし、これらは限られた地域での取りくみに過ぎず、全県のさらには全国的に発展させるためには、もうひと工夫が必要である。一方、肝炎ウイルス感染者に対する診療方針は、現時点でも一定の見解はないが、肝疾患診療に関する最新情報を、非専門医も知り得ておく必要がある。具体的には、慢性肝炎に対する IFN 治療の治療法の進歩とともに治療成績が向上していることや、治療効果予測が遺伝子検査により可能となっ

たこと、IFN に対する医療費助成が開始されたことなどである。急速に高度化・専門化する知識をある程度共有し、必要な場合に肝疾患専門診療機関への紹介を容易にする仕組みづくりが必要であろう。また、専門医療機関では専門家・高度化する技術や知識をできるだけ、非専門医にも使いやすい形で公表し、必要な場合に情報提供を行うシステム構築が必要である。この点、われわれが行っている Y-PERS (GF) 外来は先進的な取り組みと考えられるが、患者に当院に来院していただく必要があるほか、現在は研究費で行っている遺伝子検査や、Fibroscan などの機器購入費用をどこから支弁するかなどの問題点が解決できない限り、全国的に展開するには難しいと考えられる。一方、診療情報の共有に関しては、IT ソリューションを用いた検討は、数多くなされ実例も報告されているが、情報管理の安全性や継続性を担保しない限りは発展が難しい。研究費などにより一旦システムを構築しても、システムの維持管理には、少なからず人的資源や経済資源の投入が必要となるため、公的機関などを背景に持つ仕組みづくりなど求められることも多いと考えられる。

E. 結論

ウイルス肝炎診療の均てん化と効率化のためには、検診・地域かかりつけ医（非肝臓専門医）・専門医の各段階に応じたシステム構築が必要である。われわれは、肝疾患コーディネーター養成事業、診療ネットワークの構築、インターネットを利用した情報共有システムを構築してきた。今後はこれらを点検・検証し、全国展開可能なしくみ作りをすることが求められる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Sugauchi F, Sakamoto N, Yatsushashi H, Izumi N. Age and total ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. *Antiviral Therapy* 2012 17: 35-43
- 2) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2012 in press.
- 3) Osada M, Kaneko M, Sakamoto M, Endoh M, Takigawa K, Inoue-Suzuki K, Inoue O, Satoh K, Enomoto N, Yatomi Y, Ozaki Y. Causes of thrombocytopenia in chronic hepatitis C viral infection. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2012 in press.
- 4) Shindo H, Maekawa S, Komase K, Sueki R, Miura M, Kadokura M, Shindo K, Amemiya F, Kitamura T, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Okada S, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Enomoto N. Characterization of naturally occurring protease inhibitor-resistance mutations in genotype 1b hepatitis C virus patients. *Hepatol Int; Online First™*, 18 August 2011.
- 5) Miura M, Maekawa S, Kadokura M, Sueki R, Komase K, Shindo H, Ohmori T, Kanayama A, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Kitamura T, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Okada S, Enomoto N. Analysis of viral amino acids sequences and the IL28B SNP influencing the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatol Int; Online First™*, 17 August 2011.
- 6) Kadokura M, Maekawa S, Sueki R, Miura M, Komase K, Shindo H, Amemiya F, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Nakagawa M, Sakamoto N, Watanabe M, Enomoto N. Analysis of the complete open reading frame of genotype 2b hepatitis C virus in association with the response to peginterferon and ribavirin therapy. *Plos One* 2011; 6(9): e24514
- 7) Hiramatsu N, Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Sugauchi F, Tamori A, Matsuura K, Izumi N. Pretreatment prediction of anemia progression by pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C infection: Decision-tree analysis. *J Gastroenterol* 46: 1111-1119, 2011
- 8) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugauchi M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in *IL28B* and viral factors. *J Hepatol* 2011 54: 439-448, 2011
- 9) Kadokura M, Maekawa S, Sueki R, Miura M, Komase K, Shindo H, Amemiya F, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Nakagawa M, Sakamoto N, Watanabe M, Enomoto N. Analysis of the complete open reading frame of hepatitis C virus genotype 2a infection reveals critical site influencing the response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatol Int; 5(3): 789-799, 2011*
- 10) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N,

- Sugauchi F, Tamori A, Nakagawa M, Izumi N. Sequences in the Interferin Sensitivity Determining Region and Core Region of Hepatitis C Virus Impact Pretreatment Prediction of Response to Peg-interferon Plus Ribavirin: Data Mining Analysis. *J Med Virol*; 83: 445-452, 2011
- 11) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsunami H, Izumi N. Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. *J Gastroenterol*; 46: 401-409, 2011
- 12) 坂本穰、榎本信幸. C型肝炎のウイルス変異と治療効果、*総合臨床* 60 (1)、19-25、2011
- 13) 坂本穰、榎本信幸. ウイルス変異からみた PEG-IFN+RBV 療法の治療効果予測、*肝胆膵* 62 (2)、307-313、2011
- 14) 坂本穰、榎本信幸. [C型肝炎の治療①初回治療]について、*ガイドライン/ガイドランス 慢性肝炎 こう診る・こう考える* (泉並木編)、日本医事新報社、東京、20-25、2011
- 15) 坂本穰、榎本信幸. 硬変化した慢性肝炎の治療をどう考えるか、*消化器 Book 04 これでわかる! 慢性肝炎の治療戦略 肝癌を防ぐためのマネジメント* (井廻道夫企画)、羊土社、東京、106-112、2011
- 16) 坂本穰、榎本信幸. HCV の NS5A 遺伝子変異 (ISDR・IRRDR) とインターフェロン治療反応性、*新時代のウイルス性肝炎学*、日本臨床 69 増刊号 4、日本臨床社、大阪、234-238、2011
- 17) 坂本穰、榎本信幸. 肝炎診療に必要な遺伝子検査. C型肝炎の遺伝子解析と診療への応用、*Medical Practice* 28 (8)、1383-1388、2011
- 18) 三浦美香、前川伸哉、門倉信、末木良太、小馬瀬一樹、進藤浩子、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、植竹智義、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. 肝発癌に関連する C型肝炎ウイルス遺伝子領域と *IL28B* SNP の解析、*分子消化器病研究会 第 18 回浜名湖シンポジウム記録集 消化器疾患と幹細胞*; その基礎と臨床、*アークメディア*、171-177、2011

2.学会発表

- 1) 進藤邦明、小松信俊、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. 初発肝細胞癌の腫瘍径と適切なサーベイランス期間の検討、第 53 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011)、2011.10.21、福岡
- 2) 横田雄大、坂本穰、小松信俊、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、榎本信幸. 腹部超音波検査による肝がん検診、第 15 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011)、2011.10.21、福岡
- 3) 進藤邦明、小松信俊、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. 肝硬度を用いた肝癌高リスク群の囲い込み、第 15 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011)、2011.10.21、福岡
- 4) 井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. ウイルス肝炎ネットワークの構築と診療均てん化への取り組み、第 15 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011)、(パネルディスカッション)、2011.10.20、福岡
- 5) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. HCV 全長解析による *IL28B* SNP と独立して治療効果を規定するウイルス因子の検討、第 15 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011)、(シンポジウム)、2011.10.20、福岡
- 6) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. ウイルス変異と宿主ゲノム解析からみた PEG-IFN+RBV 療法と protease 阻害剤の適応の検討、第 15 回日本肝臓学会大会

- (JDDW2011)、(シンポジウム)、2011.10.21、福岡
- 7) 中山康弘、坂本穰、小松信俊、進藤邦明、雨宮史武、井上泰輔、前川伸哉、榎本信幸. アルコール性肝細胞癌の臨床的特徴とファイブロスキャンによる高危険群の抽出、第47回日本肝臓学会(ワークショップ)、2011.7.28、静岡
- 8) 坂本穰、中山康弘、小松信俊、進藤邦明、雨宮史武、井上泰輔、前川伸哉、榎本信幸. C型慢性肝炎のIFN治療後に発癌した肝臓の疫学的・ウイルス学的特徴、第47回日本肝臓学会(ワークショップ)、2011.7.28、静岡
- 9) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. ウイルス因子と宿主因子からみたPEG-IFN α 2b+Ribavirin併用療法の今後の展望. 第5回東京肝疾患研究会(PERFECT)、2011.7.2、東京
- 10) 雨宮史武、辰巳明久、小松信俊、進藤邦明、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、本杉宇太郎、佐野勝廣、荒木力、榎本信幸. 肝硬度を用いた肝細胞癌発癌リスクの評価、第47回日本肝臓学会総会、2011.6.2、東京
- 11) 中山康弘、坂本穰、榎本信幸. 肝細胞癌治療の実際とテーラーメイド医療の可能性、第47回日本肝臓学会総会、2011.6.2、東京
- 12) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. ウイルスゲノム、およびIL28B SNP解析を用いたHCV肝病態の検討、第47回日本肝臓学会総会、2011.6.3、東京
- 13) 進藤邦明、坂本穰、榎本信幸、NBNC肝臓のサーベイランスの現状とFibroscan

- を用いた発癌高危険群の囲い込み、第47回日本肝臓学会総会(ワークショップ)、2011.6.2、東京
- 14) 坂本穰、飯田龍一、榎本信幸. 地域がん登録からみた肝臓の実態と専門医による個別化医療の可能性、第47回日本肝臓学会総会、2011.6.3、東京
- 15) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. ウイルス変異と宿主ゲノムからみたインターフェロン治療効果と新規治療法への期待、第47回日本肝臓学会総会(パネルディスカッション)、2011.6.3、東京
- 16) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. C型慢性肝炎の病態形成におけるIL28 SNPとウイルス因子関与の検討. 第97回日本消化器病学会総会、2011.5.14、東京
- 17) 坂本穰、前川伸哉、小松信俊、雨宮史武、進藤邦明、中山康弘、井上泰輔、榎本信幸. ウイルス変異と宿主ゲノムからみたC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果と将来像、第97回日本消化器病学会総会、2011.5.14、東京

H.知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集の在り方等に関する研究

研究分担者 渡邊綱正 公立大学法人名古屋市立大学大学院医学研究科 講師

研究要旨 愛知県全域にわたる医療連携はいまだ実現していない。愛知県をモデル地区と定め、肝炎ウイルスキャリア検査陽性者の追跡システム構築を試みた。愛知県下にある4大学（名古屋大学、名古屋市立大学、藤田保健衛生大学、愛知医科大学）および愛知県健康福祉部健康担当局と協議し、検診の現状および展望について検討した。名古屋市の平成22年度検診実績は、直営検査（保健所）と委託検査（医療機関）合わせて、受診者数19,306名、HCV陽性者数135名（0.70%）、HBV陽性者数114名（0.59%）であった。また、現時点において、陽性者が専門医療機関への受診率を推定する方法は無く、今後は新たな追跡システムとして「愛知県肝炎診療連絡協議会」を立ち上げる必要があるといえる。

A. 研究目的

愛知県全域にわたる医療連携はいまだ実現していない。現在の肝炎総合対策をより発展させるため、愛知県をモデル地区と定め、肝炎ウイルスキャリア検査陽性者の追跡システム構築を試みることを目的とした。

B. 研究方法

愛知県下にある4大学（名古屋大学、名古屋市立大学、藤田保健衛生大学、愛知医科大学）および愛知県健康福祉部健康担当局と協議し、検診の現状について調査した。さらに以下の項目の可能性について協議した。検診受診時の同意書取得の可否、肝炎ウイルス陽性者の実数把握、二次医療機関への受診率、精密検査の結果収集、および個人情報を含めた膨大な情報量の管理と保存法など。

（倫理面の配慮）

本研究において得られた情報は全て匿名化し、集計解析する予定である。情報公開の際も個人を識別できる情報は排除する予定である。

C. 研究結果

平成22年度の検診実績（名古屋市に限定）
直営検査（保健所）：受診者数754名、HCV陽性者数5名（0.66%）、HBV陽性者数9名（1.19%）

委託検査（医療機関）：受診者数18,552名、HCV陽性者数130名（0.70%）、HBV陽性者数105名（0.57%）

合計：受診者数19,306名、HCV陽性者数135名（0.70%）、HBV陽性者数114名（0.59%）

D. 考察

現時点において、陽性者が専門医療機関への受診率を推定する方法は名古屋市には無く、今後、肝炎ウイルス陽性例の追跡調査を行う手法は、大きく分けて2つの方法が考えられる。①陽性者には、受診結果に関する回答書を持たせて、専門機関を受診するよう勧奨する。専門機関からは回答書に記入して行政へ送付する。②陽性者に対して、一定期間の後、専門機関を受診したかどうかを電話で

確認する。いずれの方法も各施設の分担および協力が必要であり、新たな追跡システムを構築する必要があると考える。

E. 結論

今後は「愛知県肝炎診療連絡協議会」を新たに立ち上げ、4大学が担当地域を定め対応することが、愛知県肝炎検査陽性者追跡システムとしては現実的かつ必要であるといえる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kani S, Tanaka Y, Matsuura K, Watanabe T, Yatsunashi H, Orito E, Inose K, Motojuku N, Wakimoto Y, and Mizokami M. Development of new IL28B genotyping method using Invader Plus assay. Microbiol Immunol. 2012 in perss.
- 2) Watanabe T, and Tanaka Y. IL28B: Drive the hepatitis C treatment setting toward a tailored approach. Nagoya Med. J. 2011; 52: 51-56

2. 学会発表

- 1) 当院におけるB型慢性肝疾患の genotype 分布とその特徴. 飯尾悦子、松浦健太郎、日下部篤宣、新海登、宮木知克、渡邊綱正、菅内文中、野尻俊輔、城卓志、溝上雅史、田中靖人. 第39回日本肝臓学会西部会. 平成23年12月9日～10日. 岡山 ワークショップ
- 2) HIV 合併例を含めたB型急性肝炎症例の検討. 渡邊綱正、杉浦互、田中靖人. 第39回日本肝臓学会西部会. 平成23年12月9日～10日. 岡山 ワークショップ
- 3) IL28B および ITPA SNPs 解析によるペグインターフェロン・リバビリン併用療法の効果予測. 可児里美, 柏木有美, 松浦健太郎, 新海登, 菅内文中, 渡邊綱正, 脇本幸夫, 田中靖人. 日本臨床検査医学会学術集会. 平成23年11月17日～20日. 岡山 口演

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
該当事項なし
2. 実用新案登録
該当事項なし
3. その他
該当事項なし

研究分担報告書

人間ドックを受診した B 型肝炎ウイルスキャリアに関する研究

研究分担者 吉岡健太郎 藤田保健衛生大学 肝胆膵内科 教授

研究要旨 医療機関で治療を受けていない HBV キャリアの現状を調査するために人間ドックを受診した HBV キャリア 69 例のウイルスマーカー及び肝機能検査を行った。ジェノタイプは A3%、B16%、C70%、不明 12%であった。HBe 抗原はジェノタイプ A の 1 例と C の 3 例のみ陽性であり、他の 65 例（92%）は陰性であった。HBe 抗原陰性例ではジェノタイプ C が B に比べて、有意にプレコア変異型が多く、コアプロモーター変異型が多かったが、ALT 値、ウイルス量には差がなかった。HBe 抗原陰性例の約 3 割がウイルス量 4.0 logcopies/ml 以上であり、約 1 割が肝機能異常を伴っていた。これらの患者は治療または慎重な経過観察が必要であり、医療機関への受診勧奨を要すると考えられる。

A. 研究目的

十分に経過観察されていない B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアから進行した肝癌が発見されることがしばしばあり、問題になっている。HBV キャリアの中から肝発癌のリスクが高い患者を選別し、慎重に経過観察する必要がある。HBV キャリアの肝発癌にはウイルス量が重要である。Chen らは 10^4 コピー/ml 以上で肝発癌のリスクが高いと報告している (JAMA 2006; 295: 65)。HBe 抗原陰性例は予後が良いという思い込みが以前よりあるが、HBe 抗原陰性例からの発癌が多く、慎重に経過観察する必要がある。医療機関で治療を受けていない HBV キャリアの現状を調査するために人間ドックを受診した HBV キャリアのウイルスマーカー及び肝機能検査を行った。

B. 研究方法

人間ドックを受診した HBs 抗原陽性の

HBV キャリアのうち同意が得られた 69 名についてジェノタイプ、HBe 抗原、HBVDNA 量、プレコア変異、コアプロモーター変異、コア関連抗原などを測定した。

(倫理面の配慮)

十分な説明を行い研究に参加する同意を得た。また患者の個人情報の守秘については十分な注意を払った。

C. 研究結果

ジェノタイプは A2 例 (3%)、B11 例 (16%)、C48 例 (70%)、不明 8 例 (12%) であった。HBe 抗原はジェノタイプ A の 1 例と C の 3 例のみ陽性であり、他の 65 例 (92%) は陰性であった。ウイルス量は 4 例 (6%) で検出せず、2.1 未満～3.9 logcopies/ml 43 例 (62%)、4.0～4.9 logcopies/ml 14 例 (20%)、5.0～5.9 logcopies/ml 4 例 (6%)、6.0 logcopies/ml 以上 4 例 (6%) であった。HBe 抗原陰性例 59 例のウイルス量は 2.1 未満～

3.9logcopies/ml41 例 (69%)、4.0～4.9 logcopies/ml13 例 (22%)、5.0～5.9 logcopies/ml4 例 (7%)、6.0 logcopies/ml 以上 1 例 (2%) であった。コア関連抗原は 63 例中 10 例、HBe 抗原陰性例では 59 例中 6 例で検出された。HBe 抗原陰性例ではジェノタイプ C が B に比べて、有意にプレコア変異型が多く (41/44 vs. 7/11、 $p=0.024$)、コアプロモーター変異型が多かった (24/41 vs. 0/10、 $p=0.010$)。HBe 抗原陰性例では ALT31IU/ml 以上の症例はジェノタイプ B では 1 例 (9%)、C では 6 例 (13%) であり、差がなかった。ウイルス量は 2.1 未満～3.9、4.0～4.9、5.0logcopies/ml 以上がそれぞれ、ジェノタイプ B では 8/2/1、C では 31/10/4 であり、差がなかった。HBe 抗原陰性例 52 例中ジェノタイプ A1 例、C5 例でウイルス量が 4.0 logcopies/ml 以上、AST または ALT 31IU/ml 以上であった。

D. 考察

人間ドックを受診した HBs 抗原陽性例の大部分 (92%) が HBe 抗原陰性であり、そのうち 31% (18/59) がウイルス量 4.0 logcopies/ml 以上であり、慎重な経過観察が必要と思われた。またそのうち 6 例 (A1 例、C5 例) が AST または ALT31IU/ml 以上であり、治療が必要と考えられた。

E. 結論

人間ドックを受診した HBe 抗原陰性例の約 3 割がウイルス量 4.0 logcopies/ml 以上であり、約 1 割が肝機能異常を伴っていた。これらの患者は治療または慎重な経過観察が必要であり、医療機関への受診勧奨を要すると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1.論文発表

- (1) Hayashi K, Katano Y, Kuzuya T, Tachi Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Prevalence of hepatitis C virus genotype 1a in Japan and correlation of mutations in the NS5A region and single-nucleotide polymorphism of interleukin-28B with the response to combination therapy with pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin. *J Med Virol.* 2012;84(3):438-44
- (2) Yoshioka K, Hashimoto S. Can non-invasive assessment of liver fibrosis replace liver biopsy? *Hepato Res* 2011 (in press)
- (3) Osakabe K, Ichino N, Nishikawa T, Sugiyama H, Kato M, Kitahara S, Hashimoto S, Kawabe N, Harata M, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Arima Y, Suzuki K, Yoshioka K. Reduction of liver stiffness by antiviral therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2011; 46(11): 1324-34.
- (4) Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C. *J Gastroenterol* 2011; 46(4): 545-555.
- (5) Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus genotype 1b and correlation with

response to pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin combination therapy. J Viral Hepat 2011; 18(4): 280-286.

- (6) Hayashi K, Katano Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Association of interleukin 28B and mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus with response to peg-interferon and ribavirin therapy. Liver Int 2011;31(9): 1359-65.
- (7) Harata M, Hashimoto S, Kawabe N, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Arima Y, Shimazaki H, Ishikawa T, Okumura A, Ichino N, Osakabe K, Nishikawa T, Yoshioka K. Liver stiffness in extrahepatic cholestasis correlates positively with bilirubin and negatively with alanine aminotransferase. Hepatol Res 2011; 41(5): 423-429.

2.学会発表

1. 嶋崎宏明・橋本千樹・川部直人・原田雅生・新田佳史・村尾道人・中野卓二・有馬裕子・刑部恵介・市野直浩・西川徹・青山和佳奈・吉岡健太郎：NAFLDにおける Acoustic Radiation Force Impulse(ARFI)の有用性の検討 第 97 回日本消化器病学会総会・ミニシンポジウム 2011.5.13~15 東京
2. 川部直人・橋本千樹・西川徹・刑部恵介・市野直浩・嶋崎宏明・中野卓二・原田雅生・吉岡健太郎：Acoustic Radiation Force Impulse(ARFI)による非侵襲的肝線維化評価と肝発癌予測 JSUM2011 日本超音波医学会第 84 回学術集会・特別演題企画 2011.5.27~29 東京
3. 西川徹・吉岡健太郎・橋本千樹・川部直人・原田雅生・市野直浩・刑部恵介・杉山博子・青山和佳奈：肝臓における Virtual Touch Tissue Quantification のせん断波計

測の検討 JSUM2011 日本超音波医学会第 84 回学術集会・一般口演 2011.5.27~29 東京

4. 村尾道人・橋本千樹・吉岡健太郎：C型慢性肝炎に対する治療効果と IL28B・ITPA 遺伝子多型が及ぼす影響 第 47 回日本肝臓学会総会・ポスターセッション 2011.6.2~3 東京
5. 新田佳史・橋本千樹・川部直人・原田雅生・村尾道人・中野卓二・有馬裕子・嶋崎宏明・吉岡健太郎：自己免疫性肝炎における肝硬度測定 第 47 回日本肝臓学会総会・ポスターセッション 2011.6.2~3 東京
6. 川部直人・橋本千樹・西川徹・原田雅生・新田佳史・村尾道人・中野卓二・嶋崎宏明・有馬裕子・吉岡健太郎：肝がん検診における ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse)導入の有用性 第 53 回日本消化器病学会大会(JDDW2011) 2011.10.20~23 福岡
7. 村尾道人・有馬裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：C型慢性肝炎に対する ISDR・コア領域の変異・IL28B 遺伝子多型と治療効果について 第 15 回日本肝臓学会大会(JDDW2011) 2011.10.20~23 福岡
8. Murao M, Yoshioka K, Nishikawa T, Hashimoto S, Kawabe N, Harata M, Nitta Y, Nakano T, Arima Y, Shimazaki H, Ichino N, Osakabe K. IL28B SNP, ITPA SNP and mutation of core region and interferon sensitivity determining region of HCV: their effects on the response to PEG-IFN/RBV therapy in patients with chronic HCV genotype 1 infection. The 62nd Annual Meeting of The American Association for The Study of Liver Diseases 2011.11.4-8 San Francisco.

9. Yoshioka K, Nishikawa T, Hashimoto S, Kawabe N, Harata M, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Arima Y, Shimazaki H, Ichino N, Osakabe K. Acoustic radiation force impulse elastography for evaluation of fibrosis stage and prediction of hepatocellular carcinoma in chronic HCV infection. The 62nd Annual Meeting of The American Association for The Study of Liver Diseases 2011.11.4-8 San

Francisco.

H.知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

特になし。

2.実用新案登録

特になし。

3.その他

特になし。

B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療に関する研究

研究分担者：米田 政志 愛知医科大学 消化器内科

研究協力者：中尾 春壽 愛知医科大学 消化器内科

研究要旨 B型慢性肝疾患患者に対する核酸アナログ製剤の長期効果と薬剤耐性を評価する目的で、2001年以降に愛知医科大学病院消化器内科でラミブジン、アデフォビル、エンテカビルを2年以上継続投与したB型慢性肝疾患患者185例（男性120名、女性65名）を検討するとともに一部の症例で薬剤耐性出現時の耐性遺伝子変異について解析した。初回ラミブジン投与例の45.8%が breakthrough hepatitis を来しアデフォビル併用療法に移行したが、breakthrough を再び生じてさらに薬剤変更を必要とした患者は27例中4例（17.4%）であった。ラミブジンからエンテカビルへの変更例は59例中27例（27.1%）であり、1例（4.5%）はエンテカビル耐性変異が出現しアデフォビルを併用した。初回エンテカビル投与例では全例 breakthrough は認めずエンテカビル単独投与を継続していた。breakthrough hepatitis を合併した一部の症例で核酸アナログ耐性遺伝子変異を解析するとエンテカビル耐性変異例を2例、アデフォビル耐性変異例を1例認めた。また、ラミブジン単独投与群に breakthrough を認めずにラミブジン耐性遺伝子変異を有する症例を認めた。核酸アナログ製剤を変更する際には、新たな耐性遺伝子変異の誘導を予防するために製剤変更前に核酸アナログ耐性遺伝子変異を確認すべきと思われる。

A. 研究目的

B型肝炎に対する核酸アナログ製剤は、2000年のラミブジン保険収載から10余年が経過し、B型慢性肝疾患における基本的治療として定着したが、長期投与により薬剤耐性が出現し breakthrough hepatitis を生じる問題点がある。耐性株出現時には、核酸アナログ製剤の適切な変更が必要となるが、耐性株の検出は、一般臨床現場では必ずしも容易ではない。また、容易に薬剤耐性が出現するラミブ

ジンに比して、エンテカビルは薬剤耐性株が出現しにくい。ラミブジン耐性変異が出現してからエンテカビルに変更した場合は、エンテカビル耐性変異出現率が上昇することも知られている。エンテカビル認可以前にラミブジン投与を開始された患者は多く、エンテカビルに変更されずラミブジンを継続投与している患者も存在しており、核酸アナログ製剤の選択には慎重を要す必要がある。

本研究の目的は、2000年以降に核酸ア

ナログ製剤を投与されたB型慢性肝炎患者の現状と薬剤耐性出現時の遺伝子変異を解析することにより、B型慢性肝炎患者に対する核酸アナログ製剤の長期効果と薬剤耐性を評価することである。

(倫理面の配慮)

本研究は、通常診療における後ろ向き研究であり、B型肝炎ウイルス遺伝子検査は、患者の同意を得た上で、本研究の分担研究費および医局研究費を用いて解析した。

B. 研究方法

対象は、2001年以降に愛知医科大学病院消化器内科でラミブジン、アデフォビル、エンテカビルを2年以上継続投与したB型慢性肝炎患者185例（男性120名、女性65名）である。方法は、核酸アナログ投与前、3カ月後、6カ月後、1年、2年後またはそれ以降の血液・生化学的検査結果、HBV関連抗原・抗体、HBV-DNAおよびbreakthrough hepatitisの有無を後ろ向きに検討した。また、一部の症例ではINNO-LiPA法によるPOL/RT領域の核酸アナログ製剤耐性遺伝子変異を解析した。

C. 研究結果

初回核酸アナログ製剤投与時年齢は、 48.7 ± 13.9 歳（21～83歳）で、初回投与核酸アナログ製剤としては、ラミブジン115例、エンテカビル70例であった。185例中55例（29.7%）の症例にbreakthrough hepatitisを生じた。初回核酸アナログ製剤投与時の検査値は、ALT 86.7 ± 76.1 IU/l、AST 140.0 ± 165.3 IU/l、血小板 16.4 ± 7.4 万/ μ l、HBV-DNA 6.05 ± 1.95 LogIU/mlであった。核酸アナログ製剤投与開始後はALT、HBV-DNAの値は速やかに低下し、3カ月後にはラミブジン、エンテカビルともに開始前の1/2以下に低下した。両剤間で治療効果およびHBV-DNA消失期間に有意差は認めなかった。

当院におけるラミブジン初回投与症例は115例であった（図1）。56例が転院したため現在通院中は59例であった。この

うち、breakthrough hepatitisを来たすことなくラミブジン単独療法を継続中である症例は13例（22.0%）であった。

59例中27例（45.8%）がbreakthrough hepatitisを生じ、ラミブジンとアデフォビルの併用となった。23例（39.0%）は現在も同じ治療を継続しているが、23例中4例（17.4%）が再度breakthrough hepatitisを来たし、3例がアデフォビルとエンテカビルの併用、1例がエンテカビル単独投与に変更した。ラミブジン投与例のうちbreakthrough hepatitisを来たすことなくエンテカビルに変更した症例は16例（27.1%）だが、16例中1例（4.5%）のみが変更後にbreakthrough hepatitisを生じ、エンテカビルとアデフォビルの併用療法に変更した。初回ラミブジン投与例としては59例中1例で1.7%であった。HBV-DNAの陰性化持続後にラミブジンを中止しdrug freeとした症例が3例（5.1%）あったが、いずれもALTは基準値以下で持続するもののHBV-DNAは再び陽性化した。

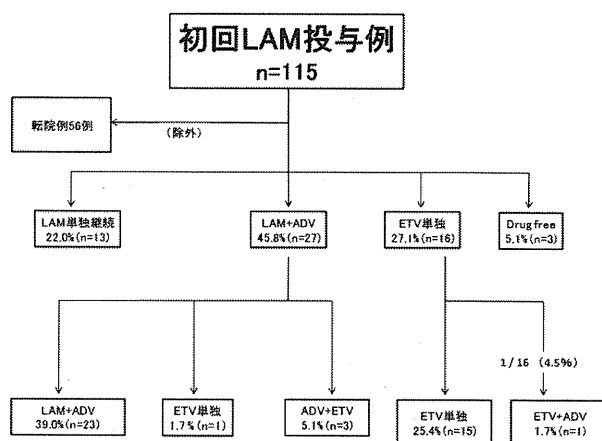


図1 初回ラミブジン投与例の経過

初回エンテカビル投与例は70例あったが、転院例を除く60例全例がbreakthrough hepatitisを生じることなくエンテカビル単独療法を継続中である（図2）。そのうち1例（1.7%）はHBs抗原が陰性化した。

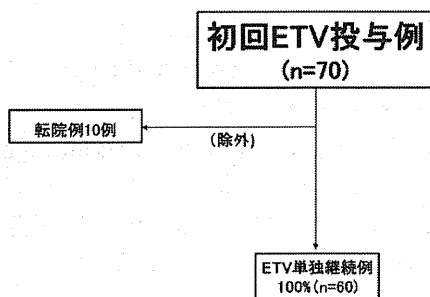


図2 初回エンテカビル投与例の経過

2010年から2011年の間に breakthrough hepatitis を生じた5例と breakthrough hepatitis を認めていない対象症例4例の INNO-LiPA 法による核酸アナログ耐性遺伝子変異の結果を図3に示す。アデフォビル+エンテカビルに変更した3例における breakthrough hepatitis 前治療は、ラミブジンからエンテカビル単独に変更した1例とラミブジン+アデフォビル併用2例であり、ラミブジン+アデフォビル投与の2例はラミブジン単独投与例であった。

現在投与中の			LAM				ADV			ETV			TFV	
年齢	性	核酸アナログ	BTH	80	173	180	204	181	233	236	184	202	250	194
44	F	ADV+ETV	有	W	W	M	—	W	W	W	I/L/F/M	W	W	W
55	F	ADV+ETV	有	W	W	M	V	W	W	W	I/L/F/M	W	W	W
44	F	ADV+ETV	有	V	W	W	W	T	W	W	W	W	W	W
61	M	LAM+ADV	有	W	W	M	W	W	W	W	W	W	W	W
54	M	LAM+ADV	有	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
67	F	ETV	無	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
34	M	ETV	無	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
53	F	LAM	無	W	W	W	I	W	W	W	W	W	W	W

W: 野生型のアミノ酸, W以外: 変異アミノ酸

図3 核酸アナログ耐性遺伝子変異 (INNO-LiPA法)

前治療がエンテカビル単独であった症例は、初回投与としてラミブジンを1年半投与後にエンテカビルに切り替えていたが、7年半のエンテカビル単独療法後に breakthrough hepatitis を合併した。また breakthrough を起こしていないラミブジン投与症例でもすでにラミブジン耐性遺伝子が一部生じている症例を1例認めた。

D. 考察

核酸アナログ製剤の耐性株出現率は、薬剤により異なり、ラミブジンは年率約20%の症例で耐性株が出現し、投与5年後には約80%の症例に耐性株が出現すると報告されている。しかし、その後新たな耐性株の出現は激減し、耐性株出現率は横ばいとなる。アデフォビルはラミ

ブジンより耐性株出現率が少なく3年で約5%、5年で約30%と言われている。一方、エンテカビルの耐性株出現率は極めて少なく、1年で0.2%、3年で1.2%であり、5年経過しても1.2%と耐性株出現率の低いとされているが、ラミブジン耐性株にエンテカビルを投与した場合はエンテカビル耐性遺伝子株の出現率は1年で6%、3年で36%、5年で51%と高率になることが知られている。

本研究において、ラミブジン投与例の45.8%に breakthrough hepatitis を来たしたが、breakthrough を来たすことなくラミブジン投与を長期継続している症例が22%あった。このような長期ラミブジン単独投与症例では、HBV-DNA 陰性が持続する場合はエンテカビルに原則切り替えることが本邦のB型慢性肝炎ガイドラインに記されている。しかし、HBV-DNA が陽性の場合、本研究でも認めたように breakthrough がなくともラミブジン耐性遺伝子変異が存在する場合もあり、そのような症例でエンテカビルに変更すると、早期にエンテカビル耐性を獲得してしまう可能性が危惧される。ラミブジン投与中にエンテカビルに変更を検討する場合は、ラミブジン耐性遺伝子変異がないことを確認する必要があると思われる。

エンテカビル耐性獲得は、POL/RT 領域の180番、204番のラミブジン耐性遺伝子変異に184番や202番、205番などの遺伝子変異が加わり生じるため、少なくとも3か所の遺伝子変異が必要とされている。本研究でもエンテカビル耐性となりアデフォビルを併用した2症例では180番、204番の変異に加え184番に変異を認めた。

また、ラミブジン単独にて breakthrough を生じたため、ラミブジンと薬剤交叉耐性がないアデフォビルとの併用により一旦鎮静化するも再度 breakthrough を生じてアデフォビルとエンテカビル併用療法を行った症例では、80番のラミブジン耐性変異と181番のアデフォビル耐性遺伝子変異を認めた。本症例ではエンテカビル耐性遺伝子変異は認めなかったが、今

後、エンテカビル遺伝子変異と 180 番、204 番の遺伝子変異が出現した場合は、現行の核酸アナログは無効となりテノフォビルの投与が必要となると思われる。同様の症例は稀ではないと思われ、早期にテノフォビルの保険適応認可が望まれる。

初回投与としてエンテカビルした症例からは、breakthrough hepatitis を生じた症例はなかったが、10 年以上の長期投与を行った症例はない。10 年以上の長期投与例におけるエンテカビル耐性の状況は文献的にもまだ明らかではなく、エンテカビル長期投与例における単独療法の継続の可否については今後の検討課題と思われる。

E. 結論

ラミブジン投与既往歴がある B 型慢性肝疾患患者では、多剤耐性遺伝子変異を生じる可能性が高く、核酸アナログ製剤を変更する際には、薬剤変更前に核酸アナログ耐性遺伝子変異を確認する必要があると思われる。

F. 健康危険情報

本研究において、健康危険情報は特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 金森寛幸, 中尾春壽, 佐藤顕, 米田政志. 当院における B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療の問題点—薬剤耐性遺伝子変異—. 第 115 回日本消化器病学会支部例会.

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

B型肝炎ウイルスの subgenotype の分布に関する研究

研究分担者 片野義明 名古屋大学医学部附属病院消化器内科 講師

研究要旨 Hepatitis B virus (HBV) は、A から H までの 8 つの genotype が存在し、わが国では genotype C、次いで B が多数であるが、急性肝炎では慢性肝炎に比し日本では稀な genotype A の割合が高い。Genotype はさらに subgenotype に細分され、わが国に多い genotype B、C にも日本型(Bj/B1 と Ce/C2)と海外型(Ba/B2 と Cs/C1)が存在する。したがって、B型急性肝炎では genotype A 以外にも日本で稀な海外型が存在する可能性がある。B型急性肝炎 186 例およびB型慢性肝炎 374 例の HBV subgenotype を解析した。2005 年以前と 2006 年以降で比較してみると、Ae/A2 の割合は、2005 年以前は 16.4%であったが、2006 年以降は 37.9%に増加しており、また、genotype B、C の中でも B3、B5、C6 の新規 subgenotype が出現していた。慢性肝炎では、Ae/A2 の割合は、出生年が 1980 年以前では 7.0%であったのに対し、出生年が 1980 年以後では 12.5%と増加しており、Bj/B1、Ce/C2 は減少していた。海外型の HBV sbgenotype が、成人の初感染で慢性化し、その後蔓延しつつあることを明らかにした。

A. 研究目的

Hepatitis B virus (HBV) は、現在では A から H までの 8 つの genotype が存在していることが確認されているが、地域特異性があり、また臨床像も異なっている。わが国では genotype C、次いで B が多く、B 型慢性肝炎では両者で約 90%を占めている。一方、B 型急性肝炎でも genotype C と B が多数を占めるが、慢性肝炎に比べると日本では稀な genotype A の割合が高く、近年この傾向がより強くなっていることが報告されている。この genotype A は、genotype B、C に比べて肝炎の程度は軽いものの慢性化率が高く、今後わが国でも genotype A が蔓延することが危惧される。

Genotype はさらに subgenotype に細分され、わが国に多い genotype B、C にも日本型(Bj/B1 と Ce/C2)と海外型(Ba/B2 と Cs/C1)が存在する。したがって、B型急性肝炎では

genotype A 以外にも日本で稀な海外型が存在する可能性がある。

B 型急性肝炎と B 型慢性肝炎の HBV subgenotype を解析し、わが国では稀な海外型の subgenotype の分布を解析した。

B. 研究方法

当院で入院歴がある、あるいは通院中の B 型急性肝炎 186 例および B 型慢性肝炎 374 例を対象に、保存血清から DNA を抽出したのち、HBV の preS および precore/core 領域のダイレクトシーケンスを行い、NJ 法による分子系統樹を用いて subgenotype を解析した。

(倫理面の配慮)

検体は匿名化し、個人情報の守秘については十分注意を払った。

C. 研究結果

1. B 型急性肝炎の subgenotype の分布

B 型急性肝炎における HBV subgenotype は、Aa/A1 (n = 3)、Ae/A2 (n = 43)、Bj/B1 (n = 6)、Ba/B2 (n = 12)、B3 (n = 3)、B5 (n = 1)、Cs/C1 (n = 8)、Ce/C2 (n = 104)、C6 (n = 1)、D (n = 3)、H (n = 2) であった。

2005 年以前と 2006 年以降で比較してみると、Ae/A2 の割合は、2005 年以前は 16.4% であったが、2006 年以降は 37.9% に増加しており、また、genotype B、C の中でも B3、B5、C6 の新規 subgenotype が出現していた。

2. B 型慢性肝炎の subgenotype の分布

B 型慢性肝炎では HBV subgenotypes Aa/A1 (n = 4)、Ae/A2 (n = 33)、Bj/B1 (n = 33)、Ba/B2 (n = 13)、B3 (n = 1)、B4 (n = 1)、Cs/C1 (n = 4)、Ce/C2 (n = 280)、D (n = 3)、G (n = 1)、H (n = 1) であった。

Ae/A2 の割合は、出生年が 1980 年以前では 7.0% であったのに対し、出生年が 1980 年以後では 12.5% と増加しており、Bj/B1、Ce/C2 は減少していた。

D. 考察

現在、本邦における HBV 感染例は 150 万人前後存在するとされているが、母児感染予防措置および日赤の血液スクリーニング検査の強化により、垂直感染や輸血後肝炎はほぼ制御され、HBV キャリアは減少している。しかしながら、幼少から成人に至るまでの水平感染を防ぐ対策はなされておらず、散発性 B 型急性肝炎は 1995 年以降徐々に増加傾向にある。

今回の検討では、Ae/A2 の分布が急性肝炎だけでなく、慢性肝炎でも増加していることが確認された。また、genotype B、C においても海外型の subgenotype が確認されている。Bj/B1 と Ce/C2 以外を海外型とすると、B 型急性肝炎では 40.9%、B 型慢性肝炎では 16.3% であるが、わが国の主流である genotypes B と C に限定しても、海外型

(Ba/B2、B3、B4、B5、Cs/C1、C6) は B 型急性肝炎で 18.5%、B 型慢性肝炎で 5.7% であった。海外型の HBV subgenotype が、成人の初感染で慢性化し、その後主に性感染で蔓延している結果と推測される。

E. 結論

B 型急性肝炎では、日本に多く分布している genotype C や B においても subgenotype を測定すると海外型を認めた。Genotype A の存在以外にも国内で稀な HBV に留意して B 型急性肝炎の診療にあたる必要があると思われる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishizu Y, Katano Y, Honda T, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Goto H. Clinical impact of HFE mutations in Japanese patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*, in press.
- 2) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Goto H, Kawaguchi T, Murakami Y, Matsuda F. Predictive value of early viral dynamics during peginterferon and ribavirin combination therapy based on genetic polymorphisms near the IL28B gene in patients infected with HCV genotype 1b. *J Med Virol*, in press.
- 3) Ishigami M, Onishi Y, Ito T, Katano Y, Ito A, Hirooka Y, Kiuchi T, Goto H. Anti-hepatitis B surface immunoglobulin reduction in early postoperative period after liver transplantation in hepatitis B virus-positive patients. *Hepatology Res*, 41: 1189-1198, 2011.
- 4) Yokozaki S, Katano Y, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Goto H.

Mutations in two PKR-binding domains in chronic hepatitis C of genotype 3a and correlation with viral loads and interferon responsiveness. *J Med Virol*, 83: 1727-1732, 2011.

- 5) Hayashi K, Katano Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Association of interleukin 28B and mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus with response to peg-interferon and ribavirin therapy. *Liver Int*, 31: 1359-1365, 2011.
- 6) Toyoda H, Kumada T, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Goto H, Kawaguchi T, Murakami Y, Matsuda F. Antiviral combination therapy with peg-interferon and ribavirin dose not induce a therapeutically resistant mutation in the HCV core region regardless of genetic polymorphism near the IL28B gene. *J Med Virol*, 83: 1559-1564, 2011.
- 7) Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus genotype 1b and correlation with response to pegylated-interferon- alpha 2b and ribavirin combination therapy. *J Viral Hepat*, 18: 280-286, 2011.

2.学会発表

- 1) 片野義明, 林和彦, 後藤秀実. シンポジウム1 テーラーメイド医療時代のC型肝炎治療戦略: 1型高ウイルス量C型肝炎に対する新薬を考慮した治療戦略. 第39回日本肝臓学会西部会, 2011年12月, 岡山.
- 2) 林和彦, 片野義明, 中野聡, 増田寛子, 及部祐加子, 石津洋二, 葛谷貞二, 舘佳彦, 石上雅敏, 中野功, 豊田秀徳, 熊田卓, 後藤秀実. C型肝炎 (genotype2) に対す

るペグインターフェロン α 2b・リバビリン併用療法の効果とインターフェロン感受性決定領域、IL28Bについて. 第39回日本肝臓学会西部会, 2011年12月, 岡山.

- 3) 増田寛子, 中野聡, 及部祐加子, 石津洋二, 葛谷貞二, 舘佳彦, 本多隆, 林和彦, 石上雅敏, 片野義明, 後藤秀実. C型肝炎のインターフェロン治療後の発癌の検討. 第39回日本肝臓学会西部会, 2011年12月, 岡山.
- 4) Honda T, Katano Y, Kuzuya T, Tachi Y, Hayashi K, Ishigami M, Nakano I, Goto H. Efficacy of combination therapy peginterferon alfa-2b and ribavirin on prevention of hepatocellular carcinoma in older patients with chronic hepatitis C. The 62nd American Association for the Study of Liver Diseases. November 2011, San Francisco, U.S.A..
- 5) Hayashi K, Katano Y, Honda T, Ishigami M, Goto H, Toyoda H, Kumada T. Association between a single-nucleotide polymorphism of interleukin 28B and mutations in the NS5A region of hepatitis C virus genotype 2 with response to pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin combination therapy. The 62nd American Association for the Study of Liver Diseases. November 2011, San Francisco, U.S.A..
- 6) Tachi Y, Ishigami M, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Kuzuya T, Goto H. The substitutions in amino acid 70 in the hepatitis C virus genotype 1b core region correlate with liver steatosis and insulin resistance in non-obese patients with chronic hepatitis C. The 62nd American Association for the Study of Liver Diseases. November 2011, San Francisco, U.S.A..
- 7) 石津洋二, 片野義明, 後藤秀実. シンポジウム14 代謝性・遺伝性肝疾患研究の

- 進歩：C型慢性肝炎患者における鉄過剰とHFE遺伝子変異、hepcidinとの関連性。第15回日本肝臓学会大会，2011年10月，福岡。
- 8) 舘佳彦，片野義明，中野功，石上雅敏，林和彦，本多隆，葛谷貞二，土居崎正雄，石津洋二，及部祐加子，増田寛子，中野聡，後藤秀実。C型慢性肝炎患者におけるIL28B遺伝子多型及びCore70アミノ酸置換の肝脂肪化への影響とPEG-IFN、RBV併用療法への関連性。第15回日本肝臓学会大会，2011年10月，福岡。
- 9) 増田寛子，中野聡，及部祐加子，石津洋二，土居崎正雄，舘佳彦，本多隆，林和彦，石上雅敏，片野義明，後藤秀実。C型慢性肝炎のインターフェロン治療後著効例の発癌の検討。第15回日本肝臓学会大会，2011年10月，福岡。
- 10) 本多隆，片野義明，中野聡，増田寛子，及部祐加子，小野幸矢，石津洋二，土居崎正雄，葛谷貞二，舘佳彦，林和彦，石上雅敏，中野功，石川哲也，後藤秀実。高齢者C型慢性肝炎におけるペグインターフェロン/リバビリン併用療法の発癌抑制効果。第53回日本消化病学会大会，2011年10月，福岡。
- 11) Ishigami M, Onishi Y, Ito K, Katano Y, Kiuchi T, Goto H. Risk factors of LDLT in patients with liver cirrhosis in resent era of comprehensive indication; Significance of recipient age and preoperative fasting blood glucose. The 17th International Liver Transplantation Society. June 2011, Valencia, Spain.
- 12) 石上雅敏，大西康晴，伊藤孝司，片野義明，木内哲也，後藤秀実。ワークショップ 8 肝移植—現状と今後の課題：肝移植におけるレシピエント年齢のインパクト—貴重な医療資源であるグラフトを有効に分配するための一考察。第47回日本肝臓学会総会，2011年6月，東京。
- 13) 舘佳彦，片野義明，中野功，石上雅敏，林和彦，本多隆，土居崎正雄，清水潤一，石津洋二，小野幸矢，及部祐加子，林寛子，後藤秀実，鮫島庸一。標準的BMIを有するC型慢性肝炎患者における肝脂肪化のPEG-IFN α -2b、RBV併用療法の治療効果への関連性についての検討。第47回日本肝臓学会総会，2011年6月，東京。
- 14) 森井正哉，片野義明，後藤秀実。BCAA製剤内服による肝硬変患者の肝脂肪化に与える影響について。第47回日本肝臓学会総会，2011年6月，東京。
- 15) 石上雅敏，片野義明，後藤秀実。Genotype2、3型高ウイルス症例におけるPEG-IFN+Ribavirin併用療法におけるSVRに至らなかった症例での要因の検討。第47回日本肝臓学会総会，2011年6月，東京。
- 16) 本多隆，片野義明，林寛子，及部祐加子，小野幸矢，石津洋二，清水潤一，土居崎正雄，舘佳彦，林和彦，石上雅敏，中野功，石川哲也，後藤秀実。ペグインターフェロン、リバビリン併用療法における凝固因子の検討。第47回日本肝臓学会総会，2011年6月，東京。
- 17) 石津洋二，及部祐加子，林寛子，小野幸矢，清水潤一，土居崎正雄，舘佳彦，本多隆，林和彦，石上雅敏，片野義明，後藤秀実。高フェリチン血症を伴う慢性C型肝炎患者の臨床的特徴。第47回日本肝臓学会総会，2011年6月，東京。
- 18) 林和彦，片野義明，中野功，石上雅敏，本多隆，舘佳彦，土居崎正雄，清水潤一，石津洋二，小野幸矢，及部祐加子，林寛子，豊田秀徳，熊田卓，浦野文博，吉岡健太郎，後藤秀実。C型慢性肝炎におけるNS3領域の変異についての検討。第97回日本消化器病学会総会，2011年5月，東京。
- 19) Honda T, Katano Y, Hayashi K, Ishigami M, Ito A, Hirooka Y, Goto H. Additional effect

of ribavirin during peginterferon and ribavirin combination therapy in coagulation factor. DDW2011 American Association for the Study of Liver Diseases. May 2011, Chicago, U.S.A..

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

研究分担報告書

潜在的肝炎ウイルス感染の解析

国立感染症研究所・ウイルス第二部 室長 相崎 英樹

研究要旨 分担研究者の病院で観察下にある潜在的肝炎ウイルス感染症例について調べたところ、HCV 自然治癒例は数名程度、IFN 著効例は 50-350 名、occult HBV 肝炎患者は数名存在することが判明した。これらの症例についてウイルス学的に解析し、適切な追跡方法を決定したい。B 型肝炎ウイルス(HBV)感染患者中に存在する HBV の感染性および抗 HBV 抗体の中和活性を評価することは、患者の病態進展における HBV や抗 HBV 免疫の役割を理解する上で重要である。本研究では培養細胞を用いて HBV 感染性を再現よく評価できる実験系を構築した。

A. 研究目的

治療著効例や自然治癒例でも肝炎ウイルスゲノム残存やウイルス血症の再燃はないのか以前より議論があり、最近こういった症例の肝臓組織や末梢血単核球から微量であるが高率にウイルスが検出されたことから「潜在的肝炎ウイルス感染」という新しい概念が提唱された。本研究で行われる検査陽性者の追跡において見出された HCV 自然治癒例、IFN 著効例、occult HBV 肝炎患者等についてウイルス学的に解析し、適切な追跡方法を決定したい。本年度はまず occult HBV 肝炎患者の解析を進めるため、培養細胞を用いた B 型肝炎ウイルス(HBV)感染実験系を樹立し、またさまざまな刺激が HBV 感染に与える影響を評価した。

B. 研究方法

(1) 潜在的肝炎ウイルス感染の症例数の把握

分担研究者の所属する各拠点病院における「潜在的肝炎ウイルス感染」症例について、HCV 自然治癒例、IFN 著効例、occult HBV 肝炎患者に分けて、症例数を調べた。

(2) 培養細胞を用いた HBV 感染実験系の樹立

HBV 感染感受性細胞として HepaRG 細胞を用いた。また感染実験に用いる HBV としては、HBV を恒常的に産生する Hep2.2.15G4 細胞の培養上清を約 200 倍に濃縮したものをを用いた。これを 37°C、16 時間 HepaRG 細胞に処理することにより HBV を感染させた。感染後 13 日目に培養上清中の HBs タンパク質を ELISA 法により、また細胞内 HBc タンパク質を免疫蛍光法、細胞内 HBV DNA 量を real time RT-PCR 法により検出した。

(倫理面の配慮)

各種研究材料の取り扱い及び組換え DNA 実験は国立感染症研究所内のバイオリスク管理委員会、組換え DNA 実験委員会等の承認を受けて行った。

C. 研究結果

(1) 潜在的肝炎ウイルス感染の症例数の把握

6 拠点病院で観察下にある「潜在的肝炎ウイルス感染」症例について調べたところ、HCV 自然治癒例は数名程度、IFN 著効例は